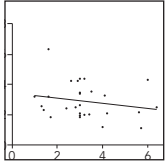


Bedeutung der IL-23/IL-17-Achse bei der Beziehung zwischen Parodontitis und koronarer Herzkrankheit



Yuping Qi, DDS¹/Wei Feng, DDS²/Aimei Song, DDS, PhD³
 Hui Song, DDS, PhD⁴/Shiguo Yan, DDS³/Qinfeng Sun, DDS, PhD⁴
 Pishan Yang, DDS, PhD⁴

Diese Studie wurde durchgeführt, um die Bedeutung der IL-23/IL-17-Achse bei der Beziehung zwischen Parodontitis und koronarer Herzkrankheit (KHK) zu klären. Insgesamt 97 Patienten wurden in die Studie aufgenommen und in vier Gruppen aufgeteilt: (1) KHK + Parodontitis, (2) nur KHK, (3) nur Parodontitis und (4) gesund. Die demografischen Merkmale und der Parodontalstatus aller Patienten wurden erfasst und der Serumspiegel von IL-23 und IL-17 mithilfe des Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay bestimmt. Dabei ergab sich, dass der Serumspiegel von IL-23 und IL-17 in den Gruppen 1, 2 und 3 höher war als in Gruppe 4. Gruppe 1 wies den höchsten Serumspiegel von IL-23 und IL-17 auf. In den Gruppen 1, 2 und 3 bestand ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den Spiegeln von IL-23 und IL-17. In den Gruppen 1 und 3 wurde außerdem ein signifikanter positiver Zusammenhang mit der Sondierungstiefe und dem Attachmentverlust beobachtet. Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK besteht und weisen auf eine wichtige Rolle der IL-23/IL-17-Achse bei der Pathologie beider Erkrankungen hin. (Int J Par Rest ,Zahnheilkd 2013;33:177–183.)

¹ Postgraduate Student, Department of Periodontology, School of Stomatology, Shandong University, Jinan, China; Shandong Provincial Key Laboratory of Oral Biomedicine, Jinan, China.

² Assistenzarzt, Department of Periodontology, Dental Hospital of Yantai, Yantai, China.

³ Außerordentlicher Professor, Department of Periodontology, School of Stomatology, Shandong University, Jinan, China; Shandong Provincial Key Laboratory of Oral Biomedicine, Jinan, China.

⁴ Professor, Department of Periodontology, School of Stomatology, Shandong University, Jinan, China; Shandong Provincial Key Laboratory of Oral Biomedicine, Jinan, China.

Korrespondenz an: Dr. Pishan Yang, School of Stomatology, Shandong University, 44-1 Wenhua Road, Jinan 250012, Shandong Province, PR of China. Fax: +86-531-82950194; E-Mail: yangps@sdu.edu.cn

©2013 by Quintessence Publishing Co Inc.

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die weltweit häufigste Todesursache^{1,2}. Es gibt immer mehr Beweise dafür, dass eine chronische Infektion und Entzündung an der Auslösung und dem Fortschreiten der KHK beteiligt sind³. Die Parodontitis ist eine entzündliche Erkrankung, die von pathogenen Bakterien in subgingivaler Plaque verursacht wird. Ergebnisse von Metaanalysen legen eine Beziehung zwischen der Parodontitis und der KHK nahe und weisen darauf hin, dass die Parodontitis vermutlich ein Risikofaktor der KHK ist^{4,5}.

Interleukin (IL)-17 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das überwiegend von Th17-Zellen produziert wird. IL-23 ist ein vor Kurzem entdecktes Zytokin der IL-12-Familie⁶. Es gibt aktuelle Hinweise darauf, dass IL-23 für die Differenzierung und Vermehrung von Th17-Zellen verantwortlich ist^{7,8}, die vermutlich eine wichtige Rolle in der Pathogenese zellvermittelter Autoimmunerkrankungen und Immunreaktionen auf mikrobielle Infektionen spielen⁹. Die IL-23/IL-17-Achse wird derzeit wegen ihrer Bedeutung bei der Entwicklung chronischer Entzündungen und bei der Wirtsabwehr von Bakterien in vielen immunologischen Studien untersucht¹⁰.

Vor Kurzem wurde in einer Studie gezeigt, dass der IL-23/IL-17-Signalweg bei Parodontitis oft induziert ist, sodass er vermutlich eine wichtige



Rolle bei der parodontalen Biologie spielt¹¹. Bei Patienten mit bekannter Angina pectoris und Myokardinfarkten wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von IL-17 nachgewiesen. Daher korreliert eine IL-17-abhängige Entzündung mit der klinischen Instabilität von Patienten mit KHK¹².

Aufgrund dieser Ergebnisse stellten die Autoren die Hypothese auf, dass die IL-23/IL-17-Achse eine wichtige Bedeutung beim Zusammenhang von Parodontitis und KHK hat. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung dieser Beziehung durch die Bestimmung der Serumspiegel von IL-23 und IL-17 bei unterschiedlichen Patientengruppen: Gruppe 1: Patienten mit Parodontitis und KHK, Gruppe 2: nur KHK, Gruppe 3: nur Parodontitis und Gruppe 4: gesunde Patienten.

Material und Methode

Patienten

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Shandong University, Jinan, China, genehmigt. Alle Patienten stimmten der Studienteilnahme schriftlich zu.

Insgesamt wurden 97 Patienten in die Studie aufgenommen. Die Patienten mit bestätigter KHK wurden am Department of Cardiology des Qilu Hospital der Shandong University aufgenommen und abhängig vom Parodontalbefund in zwei Gruppen aufgeteilt (Gruppe 1 und 2). Patienten, die nur Parodontitis hatten (Gruppe 3), wurden am Stomatologischen Hospital der Shandong University aufgenommen. Das Personal dieser Klinik stellte die Gruppe mit gesunden Patienten (Gruppe 4).

Alle Patienten der Gruppen 1 und 2 hatten vor Kurzem eine schwere Angina pectoris durchgemacht (weniger als sechs Monate vor Studienbeginn),

was durch den Krankenhausaufenthalt und eine signifikante Stenose von mindestens einer Koronararterie um $\geq 50\%$ in der Koronarangiografie bestätigt wurde.

Bei allen Patienten wurde eine sorgfältige klinische Parodontaluntersuchung vorgenommen. An jedem Zahn wurden an sechs Stellen Sondierungstiefe (PD), Höhe des klinischen Attachments (CAL), Blutung beim Sondieren (BOP) und Plaque-Index (PI) ermittelt. Knochenverluste wurden radiologisch erfasst. Der Parodontalstatus wurde jeweils vom selben Untersucher erhoben. Die Patienten der Gruppen 1 und 3 wiesen eine mittelschwere bis fortgeschrittene Parodontitis auf (mindestens fünf bis sechs Zähne mit Sondierungstiefe ≥ 5 mm, Attachmentverlust ≥ 3 mm und starkem Knochenverlust), waren aber ansonsten gesund. Die Patienten der Gruppen 2 und 4 (keine Parodontitis) zeigten eine Sondierungstiefe < 3 mm ohne signifikanten Attachmentverlust.

Die medizinische Anamnese wurde durch einen geschulten Interviewer mit einem Fragebogen erhoben. Bei keinem der Patienten war in den letzten sechs Monaten ein subgingivales Scaling oder eine Prophylaxe erfolgt. Alle waren Nichtraucher und hatten in den letzten drei Monaten keine Antibiotika eingenommen. Ausschlusskriterien waren systemische Entzündungen (z. B. Infektionen und Autoimmunerkrankungen), Schwangerschaft oder Diabetes mellitus.

Serumentnahme

Die Serumentnahmen erfolgten zwei Wochen nach der parodontalen Untersuchung. Insgesamt wurden bei jedem Patienten 10 ml Blut abgenommen, bei 3500 Umdrehungen für 15 Minuten zentrifugiert und der Überstand (Serum) bis zur weiteren

Verarbeitung in Eppendorf-Röhrchen bei -80°C gelagert.

Laboruntersuchungen

Die quantitative Messung von IL-23 und IL-17 im Serum wurde mit einem Enzyme-linked Immunoabsorbent Assay (ELISA; Human Serum IL-23/IL-17 Assay Kit, Xitang Shanghai Biological Technology) durchgeführt. Alle Messungen wurden zweimal bei jeder Probe nach den Herstellerangaben vorgenommen.

Statistische Auswertung

Die Gruppengrößen wurden mit einer Power-Analyse überprüft, um eine Signifikanz der Serumspiegel von IL-23 und IL-17 in den vier Gruppen mit einem Alpha-Wert von 0,05 und einer Power von 90 % sicherzustellen; dazu waren 20 Patienten je Gruppe erforderlich. Alle Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichungen (SA) angegeben. Die Unterschiede zwischen den vier Gruppen wurden mit der einseitigen Varianzanalyse (ANOVA) ermittelt und zwischen den Mittelwerten der Gruppen mit dem Student-Newman-Keuls-(SNK-)Test. Die Korrelation der Spiegel von IL-23 und IL-17 wurde in den vier Gruppen mit der Spearman-Rangkorrelation ermittelt, ebenso der Zusammenhang zwischen dem Spiegel von IL-23 und IL-17 und den parodontalen Parametern. Ein P-Wert $< 0,05$ galt als statistisch signifikant. Alle Daten wurden mit dem statistischen Software-Paket SPSS Version 13.0 (IBM) ausgewertet.

Ergebnis

Die demografischen und klinischen Parameter aller Gruppen sind in Ta-

Tabelle 1 Demografische Eigenschaften und parodontale Parameter der Studienpopulation (Mittelwert \pm SA)

	Gruppe 1 (n = 20)	Gruppe 2 (n = 26)	Gruppe 3 (n = 23)	Gruppe 4 (n = 28)
Alter (J)	56 \pm 6,32	59 \pm 4,31	52 \pm 3,52	49 \pm 7,18
Frauen (n)	10	11	8	12
Männer (n)	10	15	15	16
BOP (%)	75,5 ^{ab}	25,7 ^a	73,2 ^{ab}	5,1
PI	2,66 \pm 0,21 ^{ab}	2,06 \pm 0,35 ^a	2,57 \pm 0,33 ^{ab}	1,24 \pm 0,47
PD (mm)	4,57 \pm 0,17 ^{ab}	2,84 \pm 0,05 ^a	4,54 \pm 1,56 ^{ab}	2,25 \pm 0,28
CAL (mm)	2,92 \pm 0,05 ^{ab}	0,65 \pm 0,27 ^a	2,64 \pm 0,21 ^{ab}	0,22 \pm 0,13

SA = Standardabweichung, BOP = Blutung beim Sondieren, PI = Plaque-Index; PD = Sondierungstiefe, CAL = Höhe des klinischen Attachments.

^aStatistisch signifikanter Unterschied gegenüber Gruppe 4 ($P < 0,05$). ^bStatistisch signifikanter Unterschied gegenüber Gruppe 2 ($P < 0,05$).

belle 1 aufgeführt. Die einseitige ANOVA ergab in allen vier Gruppen für die parodontalen Parameter signifikante Unterschiede ($P < 0,05$). Die Mittelwerte von BOP, PI, PD und CAL waren in den Gruppen 1 und 3 signifikant höher als in den Gruppen 2 und 4 ($P < 0,001$). Die Mittelwerte von PI, PD und CAL lagen in Gruppe 2 leicht höher als bei den gesunden Patienten ($P < 0,05$), während die BOP-Werte in Gruppe 2 signifikant höher waren als in Gruppe 4 ($P < 0,001$). Für keinen der parodontalen Parameter wurden signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 3 gefunden.

Abbildung 1 zeigt die Serumspiegel von IL-23 und IL-17 in den vier Gruppen. Die einseitige ANOVA ergab, dass sich die Spiegel von IL-23 und IL-17 in den vier Gruppen signifikant unterschieden ($P < 0,05$) und in den Gruppen 1, 2 und 3 signifikant höher waren als in Gruppe 4 ($P < 0,001$). Außerdem waren die Serumspiegel von IL-23 und IL-17 in

Gruppe 1 signifikant höher als in den Gruppen 2 und 3.

Die Ergebnisse der Spearman-Rangkorrelation sind in Abbildung 2 wiedergegeben. In Gruppe 1 ($r = 0,722$, $P < 0,001$), 2 ($r = 0,706$, $P < 0,001$) und 3 ($r = 0,664$, $P = 0,001$) fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den Serumspiegeln von IL-23 und IL-17. Bei den Gesunden (Gruppe 4) korrelierten die Spiegel von IL-23 und IL-17 nicht miteinander ($r = -0,210$, $P = 0,284$).

Abbildung 3 zeigt die signifikante positive Korrelation zwischen den parodontalen Parametern PD/CAL und dem Serumspiegel von IL-23 und IL-17 in Gruppe 3 (PD für IL-23: $r = 0,783$, $P < 0,001$, PD für IL-17: $r = 0,869$, $P < 0,001$; CAL für IL-23: $r = 0,739$, $P < 0,001$, CAL für IL-17: $r = 0,607$, $P = 0,002$). Auch in Gruppe 1 fand sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen PD/CAL und den Serumspiegeln von IL-23 und IL-17 (PD für IL-23: $r = 0,569$,

$P = 0,009$, PD für IL-17: $r = 0,488$, $P = 0,029$; CAL für IL-23: $r = 0,554$, $P = 0,011$, CAL für IL-17: $r = 0,522$, $P = 0,018$). In den Gruppen 2 und 4 korrelierte keiner der parodontalen Parameter mit den Serumspiegeln von IL-23 und IL-17.

Diskussion

Die Atherosklerose mit ihrer Hauptmanifestation koronare Herzkrankheit ist in den Industrienationen weiterhin die häufigste Todesursache. In epidemiologischen Studien wurden bereits mehrere atherosklerotische Risikofaktoren identifiziert, wie Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie und Dyslipidämie¹³. Aktuelle Studien zeigen, dass wohl auch chronische Infektionen, wie die Parodontitis, zur Pathologie der Atherosklerose beitragen¹⁴⁻¹⁶. Inzwischen wurde für mehrere zirkulierende Entzündungsmarker, wie C-reaktives Protein, Fibrino-

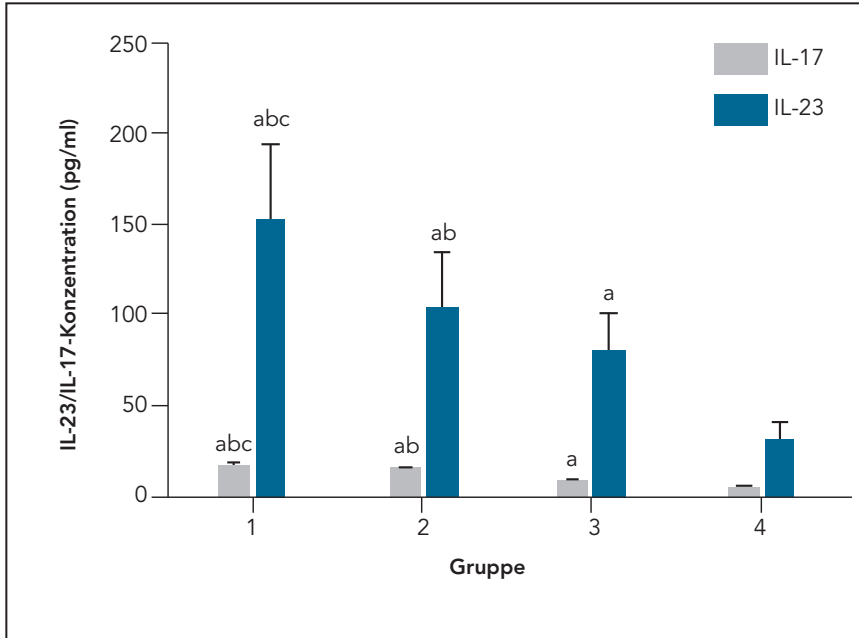
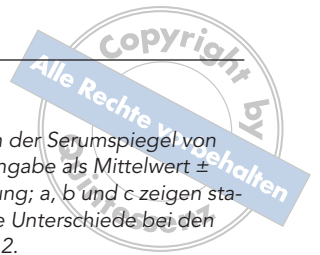


Abb. 1 Vergleich der Serumspiegel von IL-23 und IL-17. Angabe als Mittelwert \pm Standardabweichung; a, b und c zeigen statistisch signifikante Unterschiede bei den Gruppen 4, 3 und 2.

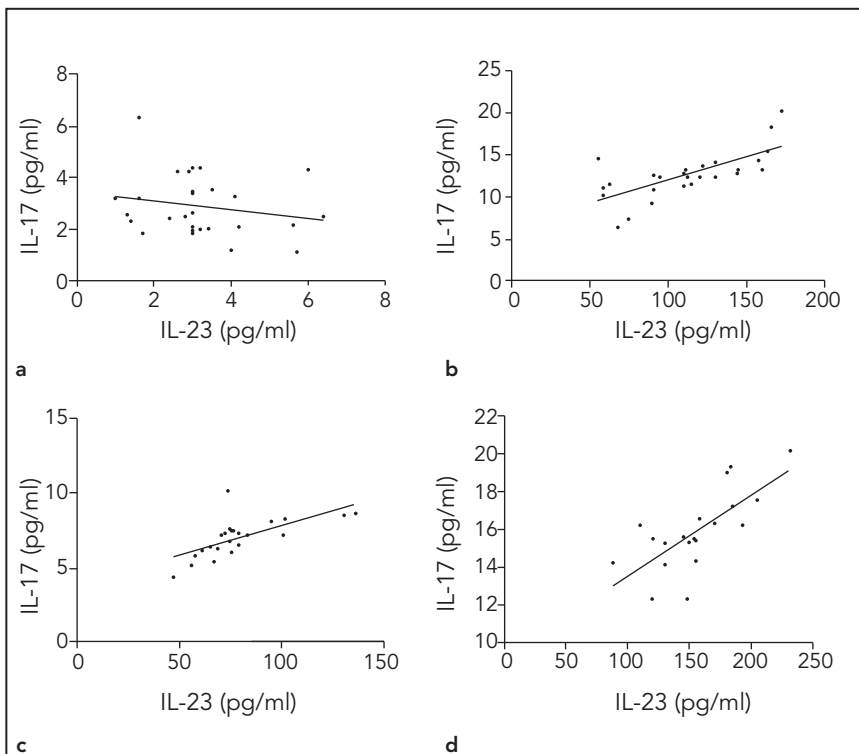


Abb. 2 Korrelationsanalyse zwischen den Spiegeln von IL-17 (pg/ml) und IL-23 (pg/ml) in den vier Gruppen. Ein signifikanter positiver Zusammenhang fand sich in (b) Gruppe 2, (c) Gruppe 3 und (d) Gruppe 1. In (a) Gruppe 4 bestand ein negativer Zusammenhang.

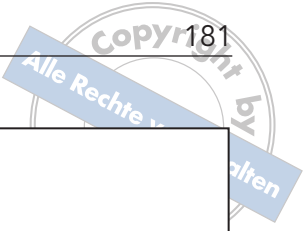
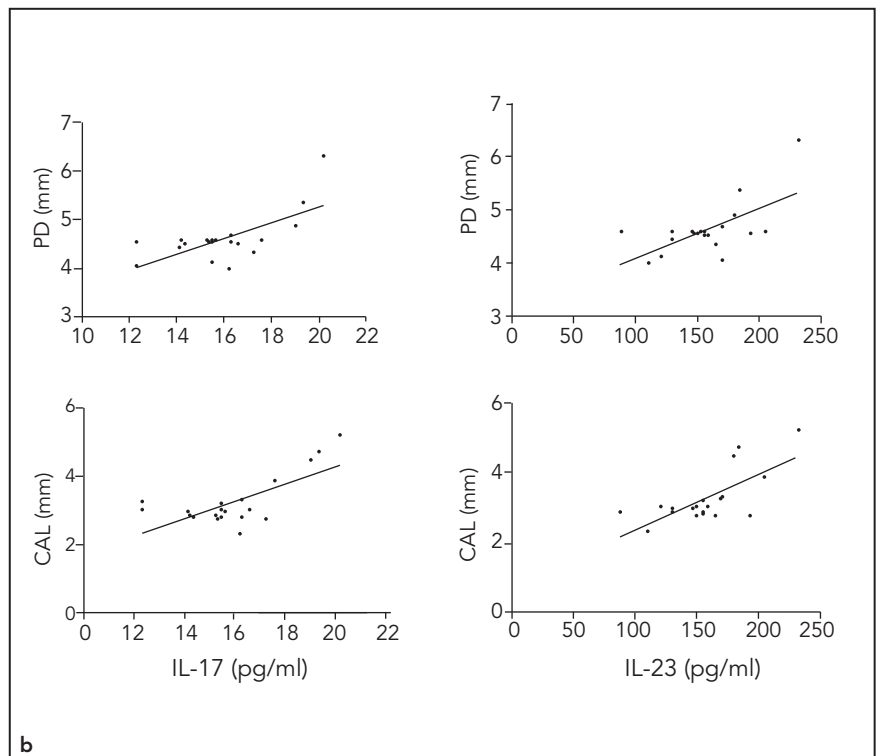
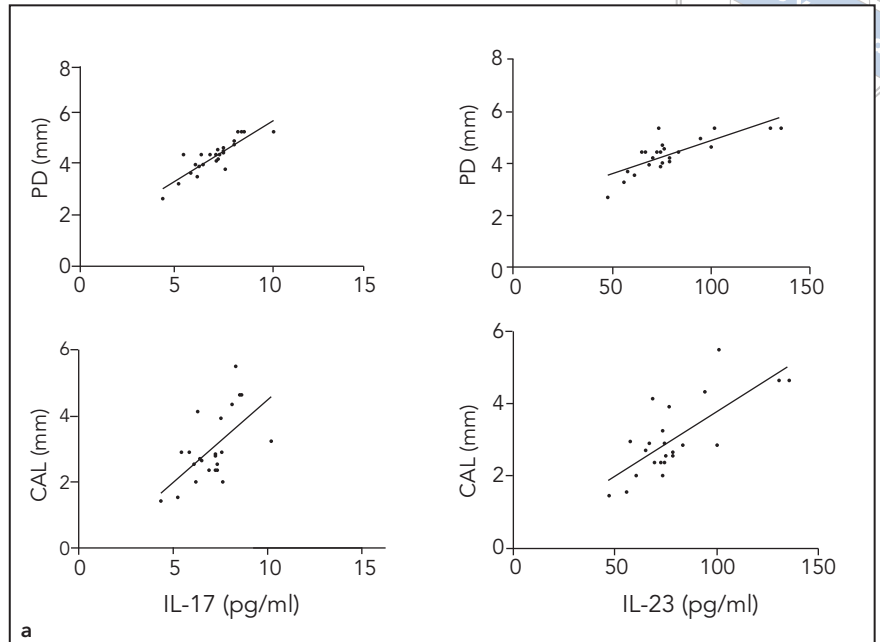


Abb. 3 Korrelationsanalyse zwischen den Spiegeln von IL-17 und IL-23 und den klinischen parodontalen Parametern in (a) Gruppe 3 und (b) Gruppe 1. In Gruppe 3 bestand ein signifikanter und in Gruppe 1 ein schwacher positiver Zusammenhang.



gen und IL-6¹⁷⁻¹⁹, untersucht, ob sie einen Zusammenhang zwischen Parodontitis und KHK herstellen können. Nach dem Wissen dieser Autoren ist es jedoch das erste Mal, dass dazu die IL-23/IL-17-Achse herangezogen wurde.

In der vorliegenden Studie waren die Serumspiegel von IL-23 und IL-17 bei Patienten mit Parodontitis oder KHK höher als bei den gesunden Kontrollpatienten. Dieses Ergebnis deckt sich mit früheren Berichten, wonach die IL-17-Spiegel bei KHK und Parodontitis deutlich höher waren als bei gesunden Kontrollgruppen^{12,20,21}. Der Vergleich von Gruppe 4 und Gruppe 3 bestätigte, dass IL-23 und IL-17 durch die parodontale Infektion induziert waren, während die Abweichung der Mediatorspiegel in Gruppe 4 und Gruppe 2 zeigte, dass IL-23 und IL-17 durch atherosklerotische Plaques induziert wurden. Sofern beide Krankheiten vorlagen, fand sich ein additiver oder synergistischer Effekt auf die Serumspiegel von IL-23 und IL-17, sodass eine Koexistenz von KHK und Parodontitis vermutlich zu einer schwereren Entzündung führt. Diese Ergebnisse legen eine Beteiligung der IL-23/IL-17-Achse an der Pathogenese von Parodontitis und KHK nahe.

IL-23 ist wichtig für die Differenzierung, Vermehrung und/oder den Erhalt von humanen Th17-Zellen^{8,22}. In der vorliegenden Studie war der Serumspiegel von IL-23 in den Patientengruppen höher und korrelierte positiv mit dem Spiegel von IL-17, sodass ein Zusammenhang mit Th17-Zellen zu vermuten ist. Dies passt dazu, dass der IL-23-induzierte Th17-Signalweg durch entzündliche parodontale Läsionen stimuliert wird¹¹.

Für die Bedeutung der IL-23/IL-17-Achse bei der Entstehung der Atherosklerose gibt es viele Hinweise. In einer Studie zur Untersuchung von ApoE/IL-18 bei der Double-knockout-Maus wurde gezeigt, dass

exazerbierte atherosklerotische Läsionen die Anzahl der Th17-Zellen, der durch IL-23 produzierten glatten Gefäßmuskelzellen und der Makrophagen erhöht²³. IL-17 wird ebenso wie IFN- γ von T-Zellen produziert, die die Koronararterien infiltrieren. Diese Zytokine führen synergistisch zu einer proinflammatorischen Reaktion der glatten vaskulären Muskelzellen²⁴.

In dieser Studie korrelierten die Spiegel der Entzündungsmediatoren bei Patienten der Gruppe 3 am deutlichsten signifikant positiv mit den parodontalen Parametern, die wiederum mit der Schwere der parodontalen Entzündung und Destruktion anstiegen. In den Gruppen 2 und 4 hingegen korrelierten die parodontalen Parameter nicht und/oder negativ mit den Spiegeln von IL-23 und IL-17. Auch in Gruppe 1 korrelierten die Spiegel von IL-23 und IL-17 signifikant positiv mit den parodontalen Parametern, womit nahegelegt wird, dass ein Zusammenhang zwischen der Parodontitis und der KHK besteht. Obwohl die Ergebnisse dieser Querschnittsstudie nur unter Vorbehalt bewertet werden dürfen, sprechen sie für eine mögliche Bedeutung der Parodontalerkrankung als Risikofaktor der koronaren Herzkrankheit.

Schlussfolgerungen

Aufgrund der vorgestellten Daten besteht vermutlich ein Zusammenhang zwischen der Parodontitis und der KHK, wobei die IL-23/IL-17-Achse bei der Pathogenese dieser beiden Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt. Außerdem zeigt diese Studie, dass die Parodontitis vermutlich ein Risikofaktor der KHK ist. Um den Effekt und den Mechanismus der IL-23/IL-17-Achse bei Parodontitis und KHK zu identifizieren, ist eine größere Studienpopulation erforderlich.

Danksagungen und Interessenerklärung

Diese Studie wurde von Key Projects des National Science and Technology Pillar Program im Rahmen der Eleventh Five-Year Plan Period of China (2007BA18B02) und dem Key Project of Science and Technology Research Project der Shandong Province of China (2009GG10002052) finanziert. Die Autoren geben bezogen auf diese Studie keine Interessenkonflikte an.

Literatur

1. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol* 2004;75:1274-1280.
2. Gibson FC, Ukai T, Genco CA. Engagement of specific innate immune signaling pathways during porphyromonas gingivalis induced chronic inflammation and atherosclerosis. *Front Biosci* 2008;13:2041-2059.
3. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1217-1225.
4. Nakajima T, Yamazaki K. Periodontal disease and risk of atherosclerotic coronary heart disease. *Odontology* 2009;97:84-91.
5. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:2079-2086.
6. Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: Related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol* 2007;25:221-242.



7. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6:1123–1132.
8. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: The Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006;18:349–356.
9. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 2007;13:139–145.
10. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006;116:1218–1222.
11. Ohyama H, Kato-Kogoe N, Kuhara A, Nishimura F, Nakasho K, Terada N. The involvement of IL-23 and the Th17 pathway in periodontitis. *J Dent Res* 2009;88:633–638.
12. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006;17:699–706.
13. Wu LL. Review of risk factors for cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci* 1999;29:127–133.
14. Genco RJ, Van Dyke TE. Prevention: Reducing the risk of CVD in patients with periodontitis. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:479–480.
15. Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: Results from Scottish health survey. *BMJ* 2010;340:c2451.
16. Fifer KM, Qadir S, Subramanian S, et al. Positron emission tomography measurement of periodontal 18F-fluorodeoxyglucose uptake is associated with histologically determined carotid plaque inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:971–976.
17. Kodovazenitis G, Pitsavos C, Papadimitriou L, et al. Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. *J Dent* 2011;39:849–854.
18. Fedele S, Sabbah W, Donos N, Porter S, D’Aiuto F. Common oral mucosal diseases, systemic inflammation, and cardiovascular diseases in a large cross-sectional US survey. *Am Heart J* 2011;161:344–350.
19. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129–2138.
20. Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005;32:383–389.
21. Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease. *Oral Microbiol Immunol* 2009;24:1–6.
22. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: Recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2007;9:461–467.
23. Pejnovic N, Vratimos A, Lee SH, et al. Increased atherosclerotic lesions and Th17 in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice fed high-fat diet. *Mol Immunol* 2009;47:37–45.
24. Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2009;119:1424–1432.